

ている雄性 C3H/HEJ マウス (体重19-22g) を用いた<sup>4)</sup>。初回 Cn 投与 9 時間後, 12 時間後, 24 時間後に採血し, 膵, 肺の湿重量, 組織学的変化, 血清アミラーゼ活性および気管支肺胞洗浄液中の細胞数を検討した。

## 結 果

C57BL/6J マウスの膵湿重量は経時的に増加し, 膵炎作製24時間後には対照の C3H/HEJ マウスに比し有意に高値になった。C57BL/6J マウスの血清アミラーゼ活性は膵炎作製 9 時間後でほとんど上昇が認められず, 対照に比し有意に低値であったが, 12 時間後には対照との間に有意差が認められない程度にまで上昇した。C57BL/6J マウスの膵臓は膵炎作製 9 時間後から膵腺房細胞の壊死脱落, 空胞形成, 小葉への炎症細胞浸潤が認められ, 対照との間に差は認められなかったが, その後の進展・増悪が認められず, 12 時間以後では対照に比し明らかに軽度であった (図 1)。

C57BL/6J マウスの肺湿重量は膵炎作製後に増加したが, C3H/HEJ マウスと有意の差を認めなかった。肺組織像も膵炎作製 9 時間後および12時間後では C57BL/6J マウスと C3H/HEJ マウスとで差がみられなかったが, C57BL/6J マウスでは膵炎作製24時間後の肺胞壁厚が12時間後と変化がみられなかったのに対し, C3H/HEJ マウスの肺胞壁は軽度肥厚していた (図 1, 図 2)。肺胞洗浄液中の細胞数の増加も C57BL/6J マウスでは C3H/HEJ マウスに比し有意に低値であった (図 3)。

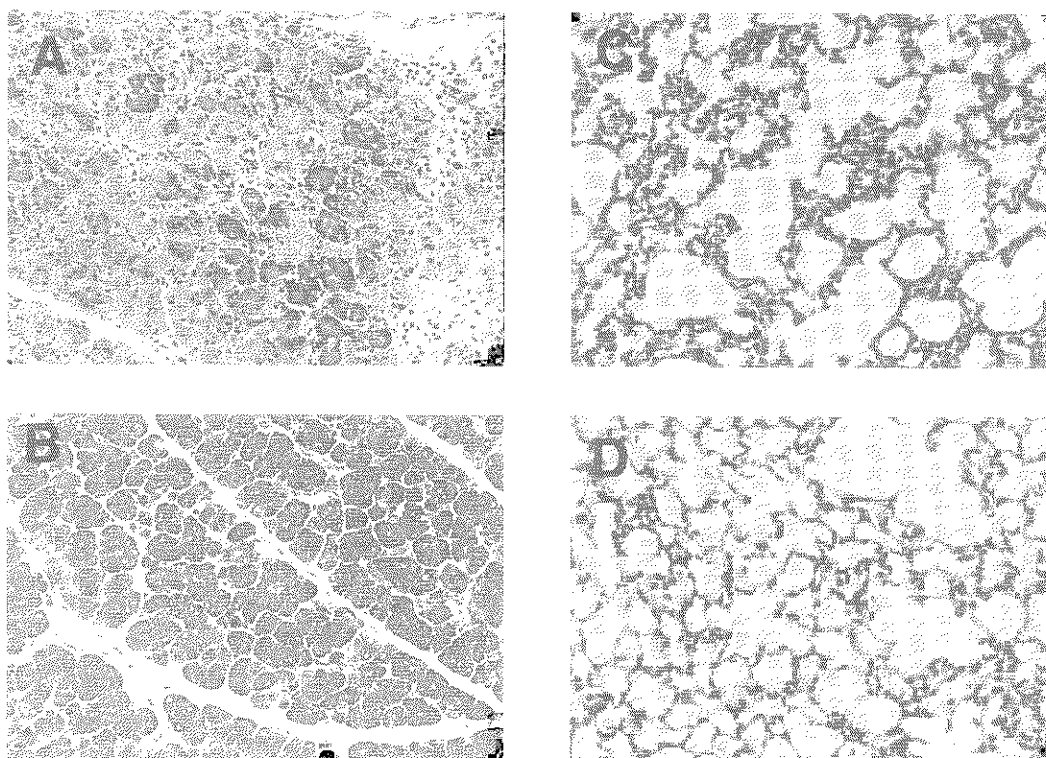


図 1. Cn+LPS 膵炎作製24時間後の組織像 (HE 染色×200)

- A: C3H/HEJ マウス, 膵
- B: C57BL/6J マウス, 膵
- C: C3H/HEJ マウス, 肺
- D: C57BL/6J マウス, 肺

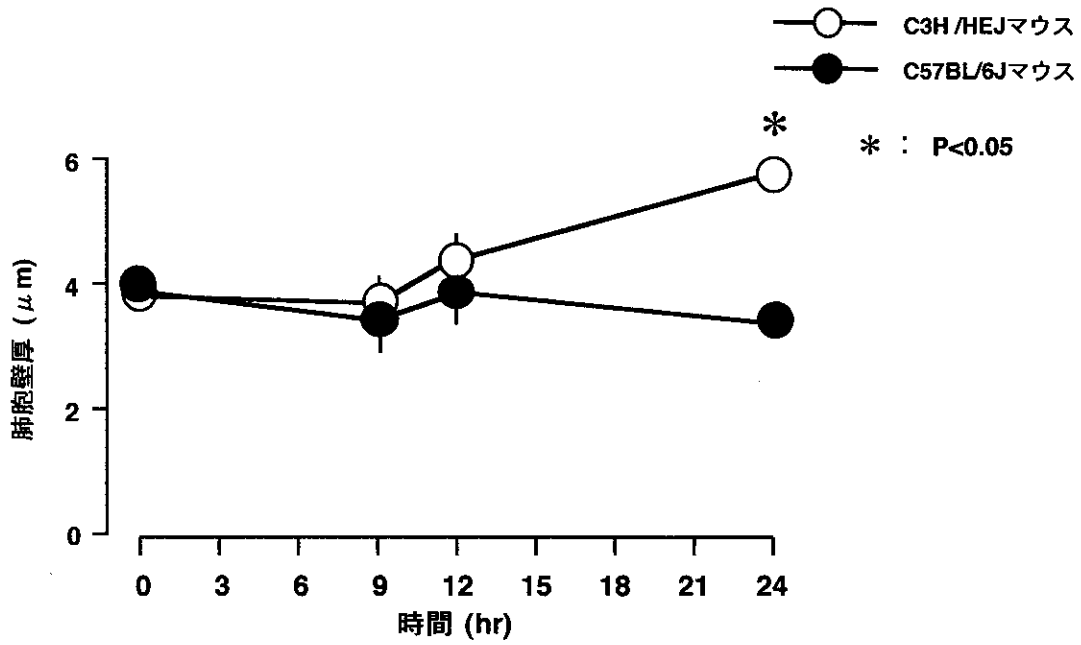


図2. Cn+LPS 肺炎作製後の肺胞壁厚の経時的変化

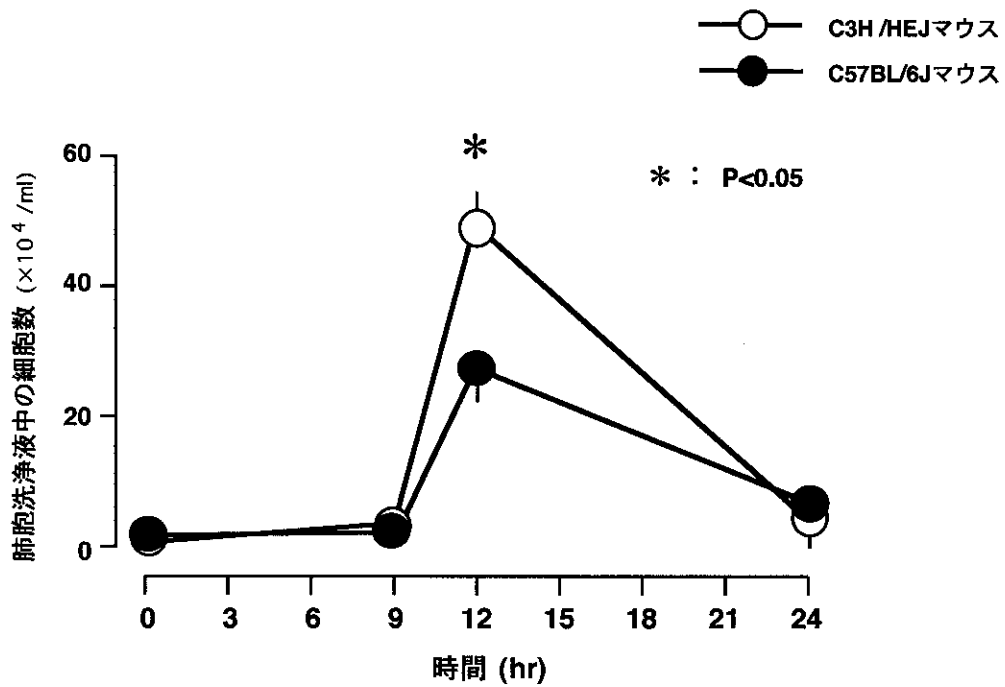


図3 Cn+LPS 肺炎作製後の肺胞洗浄液中の細胞数の経時的変化

## 考 察

急性膵炎患者の I 型 PLA<sub>2</sub>濃度は発症早期にのみ高値で、膵炎の重症度と相関は認められないが、壊死性急性膵炎患者の II 型 PLA<sub>2</sub>濃度は浮腫性急性膵炎患者に比し膵炎発症後も高値が持続する<sup>2)</sup>。さらに、ラットセルイン膵炎では II 型 PLA<sub>2</sub>活性と I 型 PLA<sub>2</sub>活性に差がみられないが、ラットタウロコール酸膵炎では、II 型 PLA<sub>2</sub>活性が I 型 PLA<sub>2</sub>活性に比し有意に高値となるし<sup>5,6)</sup>、ラットタウロコール酸膵炎に PLA<sub>2</sub>阻害剤を投与すると膵の組織学的変化は軽度になることが報告されている<sup>6)</sup>。本研究では II 型 PLA<sub>2</sub>活性と II 型 PLA<sub>2</sub> mRNA の発現が確認されている C3H/HEJ マウスに Cn+LPS 膵炎を作製すると、膵臓に著明な膵腺房細胞の壊死脱落、空胞形成、炎症細胞浸潤が認められたが、II 型 PLA<sub>2</sub> がノックアウトされている C57BL/6J マウスでは膵炎早期の血清アミラーゼ活性の上昇が抑制されただけでなく、壊死性膵炎像が明らかに軽度であった。これらの結果を総合すると II 型 PLA<sub>2</sub> が壊死性急性膵炎への進展に関与していると考えられる。

急性膵炎は良性疾患であるが、一度重症化すると膵周囲臓器だけではなく、遠隔主要臓器も障害され、呼吸不全、循環不全、腎不全や重症感染症、出血傾向など、様々な合併症をきたし多臓器不全の末、死の転帰をとることがある。呼吸不全あるいは腎不全を合併した急性膵炎患者の II 型 PLA<sub>2</sub>濃度が高値であることから<sup>3)</sup>、II 型 PLA<sub>2</sub> が遠隔臓器障害の発生に関与していると考えられる。成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) はサーファクタントの減少や毛細血管障害により、肺泡毛細血管圧および抵抗が増加し、致死率は50%にも達する。経気道的に II 型 PLA<sub>2</sub> を投与すると肺泡洗浄液中のパルミチン酸およびパルミトイル-2-リゾレシチンが増加することから<sup>7)</sup>、II 型 PLA<sub>2</sub> はジパルミトイルホスファチジルコリンを加水分解し、サーファクタントを低下させることで ARDS を惹起すると考えられている。ラット Cn+LPS 膵炎では肺へ好中球が浸潤し、肺の間質の浮腫および出血がみられ、肺コンプライアンスが低下することが報告されている<sup>8)</sup>。本研究ではマウスに Cn+LPS 膵炎を作製したが、C3H/HEJ マウスでは肺胞壁の肥厚および肺泡洗浄液中の細胞数の増加が認められたのに対し、自然発症的に II 型 PLA<sub>2</sub> がノックアウトされている C57BL/6J マウスでは肺胞壁厚および肺泡洗浄液中の細胞数が有意に低値であったことから、II 型 PLA<sub>2</sub> が急性膵炎後の ARDS の発症に関与している可能性が示唆された。

## 結 語

自然発症的に II 型 PLA<sub>2</sub> がノックアウトされている C57BL/6J マウスに実験的に急性壊死性膵炎を作製すると、II 型 PLA<sub>2</sub> を発現しているマウスに比べ膵の組織学的変化は軽度で、血清アミラーゼ活性、肺胞壁厚および肺泡洗浄中の細胞数が有意に低値であったことから、II 型 PLA<sub>2</sub> が急性膵炎の進展・増悪および遠隔臓器障害に関与していると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) Green JA, Smith GM, Buchta R, Lee R, Ho KY, Rajkovic IA, Scott KF. Circulating phospholipase A<sub>2</sub> activity associated with sepsis and septic shock is indistinguishable from that associated with rheumatoid arthritis. *Inflammation* 1991; 15: 355-67.

- 2) Nevalainen TJ, Grönroos JM, Kortesoja PT. Pancreatic and synovial type phospholipase A<sub>2</sub> in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *Gut* 1993 ; 34 : 1133-6.
- 3) Grönroos JM, Nevalainen TJ. Increased concentrations of synovial-type phospholipase A<sub>2</sub> in serum and pulmonary and renal complications in acute pancreatitis. *Digestion* 1992 ; 52 : 232-6.
- 4) Kennedy BP, Payette P, Mudgett J, Vadas P, Pruzanski W, Kwan M, Tang C, Rancourt DE, Cromlish WA. A natural disruption of the secretory group II phospholipase A<sub>2</sub> in inbred mouse strain. *J Biol Chem* 1995 ; 38 : 22378-85.
- 5) Uhl W, Schrag HJ, Schmitter N, Nevalainen TJ, Aufenanger J, Wheatley AM, Büchler MW. Pathophysiological role of secretory type I and II phospholipase A<sub>2</sub> in acute pancreatitis: an experimental study in rats. *Gut* 1997 ; 40 : 386-92.
- 6) Uhl W, Schrag HJ, Schmitter N, Aufenanger J, Nevalainen TJ, Büchler MW. Experimental study of a novel phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 618- 23.
- 7) Arbide L, Koumanov K, Vial D, Rougeot C, Faure G, Havet N, Longacre S, Vargaftig BB, Béréziat G, Voelker DR, Wolf C, Touqui L. Generation of lyso-phospholipids from surfactant in acute lung injury is mediated by type II phospholipase A<sub>2</sub> and inhibited by a direct surfactant protein A-phospholipase A<sub>2</sub> protein interaction. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 1152-60.
- 8) Sugita H, Yamaguchi Y, Ikei S, Yamada S, Ogawa M. Enhanced expression of cytokine- induced neutrophil chemoattractant (CINC) by bronchoalveolar macrophages in cerulein- induced pancreatitis rats. *Dig Dis Sci* 1997 ; 42 : 154-60.

# 各個研究 II

— 重症化予知 —

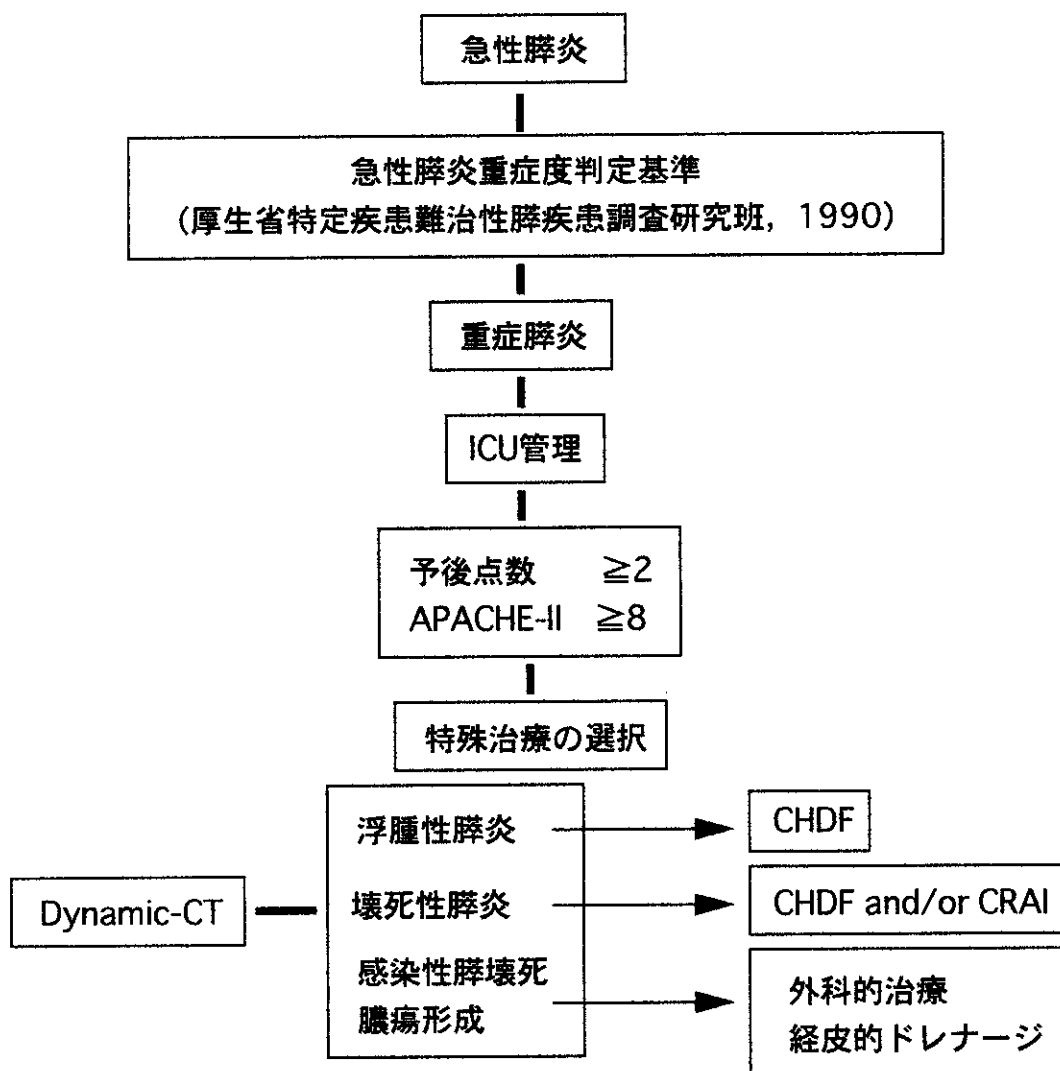
# 重症急性膵炎における集中治療 —重症度に見合った治療法の選択を目指して—

研究報告者 杉 山 貢  
横浜市立大学救命救急センター  
共同研究者 荒 田 慎 寿

要旨：重症急性膵炎の実際の「重症度」は様々である。「重症度」に見合った適切な治療選択を目指し、まず、既存の判定基準がどれほど入院後の経過に相関しているかについて、自験例12例を用いて検討した。全症例に対し、同一のプロトコルを用いて特殊治療を選択し集中治療を行い、入院時の重症度判定基準における臨床徴候の有無と予後点数、年齢、判定基準の各検査値と、さらに入院5日目の予後点数とICU在室期間の相関について検討した。ショック、呼吸困難、重症感染症はICU在室期間を延長する傾向はあるものの、有意差は認められなかった。予後点数はICU在室期間とよく相関していた( $P=0.0249$ )。各検査値はBEのみが有意にICU在室期間と相関していた( $P=0.0343$ )。入院5日目の予後点数はICU在室期間と有意に相関していた( $P=0.0462$ )。入院時の予後点数は入院後の経過とよく相関するものと考えられた。また、各々の因子の比重には違いがあると予想され、治療選択時には考慮すべきと考える。

## はじめに

重症急性膵炎は一般的には未だに高い死亡率を示す重篤な病態である。その本質は合併する多臓器不全であり、重症急性膵炎は急性膵炎を原因として起こる重要臓器の機能障害と考えられる。膵炎が遠隔臓器に機能障害をもたらす原因は従来、血中に逸脱する膵の消化酵素によると考えられていたが、これまでの様々な研究から、膵の炎症に伴い誘導される大量のサイトカインが重要なメディエーターであることが示唆されており<sup>1,2)</sup>、現在では抗酵素治療に加えて抗サイトカイン治療として血液浄化療法<sup>3)</sup>などが選択されるようになっており、抗酵素剤持続動脈投与<sup>4)</sup>などとともに膵炎に対する特殊治療として位置づけられている。こうした状況下で、当センターでは厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の重症度判定基準、治療指針<sup>5,6)</sup>に準じ、治療指針を作成し診療にあたっている(図1)が、現状としては、集中治療室での厳重なモニタリングによる全身管理と、積極的な集学的治療によって救命率は向上し、死亡例は本施設では開設以来1例のみである。これまで主に生命予後について検討された報告<sup>7)</sup>から、厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の重症度判定基準をもとに算出した予後点数によって、特殊治療の適応基準を決定していたが、重症急性膵炎の実際の「重症度」は様々であり、治療コストや患者負担の軽減のために適応基準を見直す必要性を感じている。今回は特殊治療の新しい適応基準作成に向けて、まず、既存の予後点数が入院後の治療経過をどの程度反映しているかについて自験例を用いて解析した。



CHDF:continuous hemodiafiltration.

CRAI:continuous regional arterial infusion of protease inhibitor.

図1. センターにおける膵炎治療指針

### 対象と方法

対象は1990年の開設から1998年10月までに、当センターに入院した12例の重症急性膵炎である。いずれも発症後比較的早期の間接搬送症例であり、当センター入院時の発症からの平均経過期間は3.2日で前医の平均入院期間は1.6日であった。平均年齢は44歳(28-69)で、1例を除いて全例が男性で、原因不明の2例を除いて全例がアルコール性であった(表1)。

全例に同一のプロトコルを用いて特殊治療を選択し治療した(表2)。死亡例は1例のみで多臓器不全にて入院後21日目に死亡した。

表 1. 自験例の背景因子

	性別	年齢	発症－入院（日）	前医入院期間（日）	成因
1	男	42	1	0	アルコール
2	男	28	3	0	アルコール
3	男	51	4	4	アルコール
4	男	35	14	1	アルコール
5	女	39	2	2	アルコール
6	男	47	1	1	アルコール
7	男	37	0	0	アルコール
8	男	46	0	0	原因不明
9	男	62	1	0	アルコール
10	男	41	1	1	アルコール
11	男	33	6	5	アルコール
12	男	69	5	5	原因不明

表 2. 特殊治療と予後

	特殊治療	予後
1	OD	生存
2	OD, CRAI (3 days), CHDF (7 days)	生存
3	OD, CRAI (5 days), CHDF (7 days)	死亡
4	OD, CRAI (11 days)	生存
5	CHDF (8 days)	生存
6	CHDF (9 days)	生存
7	CHDF (7 days)	生存
8		生存
9	CRAI (6 days), CHDF (14 days)	生存
10	CHDF (3 days)	生存
11	CHDF (29 days)	生存
12	CHDF (3 days)	生存

OD: open drainage.

CRAI: continuous regional arterial infusion of protease inhibitor.

CHDF: continuous hemodiafiltration.

入院時の重症度判定基準における臨床徴候および検査値が入院後の経過を反映するかについて、入院時の臨床徴候の有無と予後点数、そして年齢および重症度判定基準の各検査値と、ICUの在室期間に相関があるか検討した。臨床徴候についてはその有無で2群に分けてKaplan-Meier法を用いICU在室率曲線を得た後に、log rank testにて検定した。次に予後点数についてはICU在室期間との相関をSpearmanの順位相関を用いて検定した。また年齢と各検査値について、その平均値以上と未満の2群に分けて、Kaplan-Meier法を用いてICU在室率曲線を得た後に、log rank testにて検定した。さらに治療開始後の重症度のスコアリングについて検討するため、入院5日目の時点での予後点数と、ICU在室期間の相関についてSpearmanの順位相関を用いて検討を加えた。



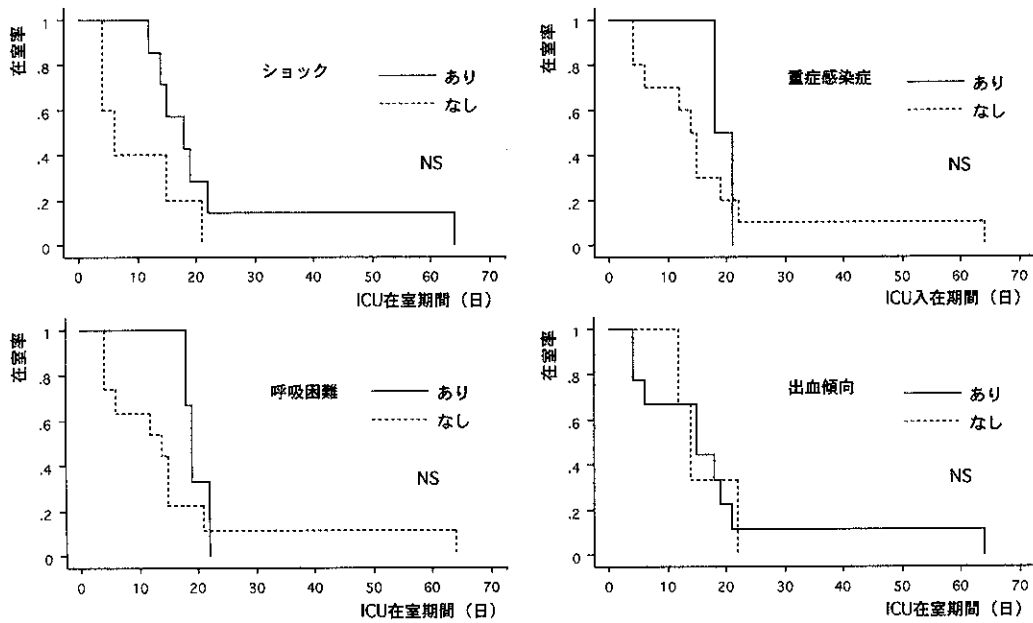
## 結 果

入院時の重症度判定基準における臨床徴候は、ショック7例、呼吸困難3例、出血傾向3例、重症感染症2例の順に認められた。入院時に重篤な意識障害を認めたものはなかった。入院時の予後点数は1.5点から8.5点に分布し、平均は5.0点であった（表3）。

入院時の臨床徴候の有無はICU在室期間との検討ではショック、呼吸困難、重症感染症の存在はICU在室期間を延長する傾向はあるものの、いずれも有意差は認められなかった（図2）。

**表3. 臨床徴候と予後点数とICU在室期間**

	入院時の臨床徴候	入院時の予後点数	5日目の予後点数	ICU在室期間（日）
1	ショック	5.0	5.0	15
2	ショック, 呼吸困難, 重症感染症	7.0	6.0	18
3	重症感染症	6.0	4.5	21
4	ショック, 呼吸困難	5.5	3.5	19
5	ショック, 出血傾向	6.5	4.5	14
6	なし	1.5	2.5	15
7	ショック, 出血傾向	6.5	4.0	12
8	なし	1.5	—	4
9	ショック, 呼吸困難, 出血傾向	8.5	5.5	22
10	なし	3.0	2.0	6
11	ショック	5.0	4.0	64
12	なし	2.0	1.5	4



**図2. 入院時の臨床徴候別ICU在室率曲線**

入院時の予後点数とICU在室期間の検討では、ICU在室期間が長い場合直線的相関関係の検討に適さないと考えられた症例11を除く11例の予後点数は、ICU在室期間と非常によく相関していた(図3)( $P=0.0249$ )。

入院時の検査所見の検討では $\text{PaO}_2$ はroom airでのデータが不十分なため検討から除外した。base excess (BE)のみが有意にICU在室期間と相関した(表4)(図4)( $P=0.0343$ )。

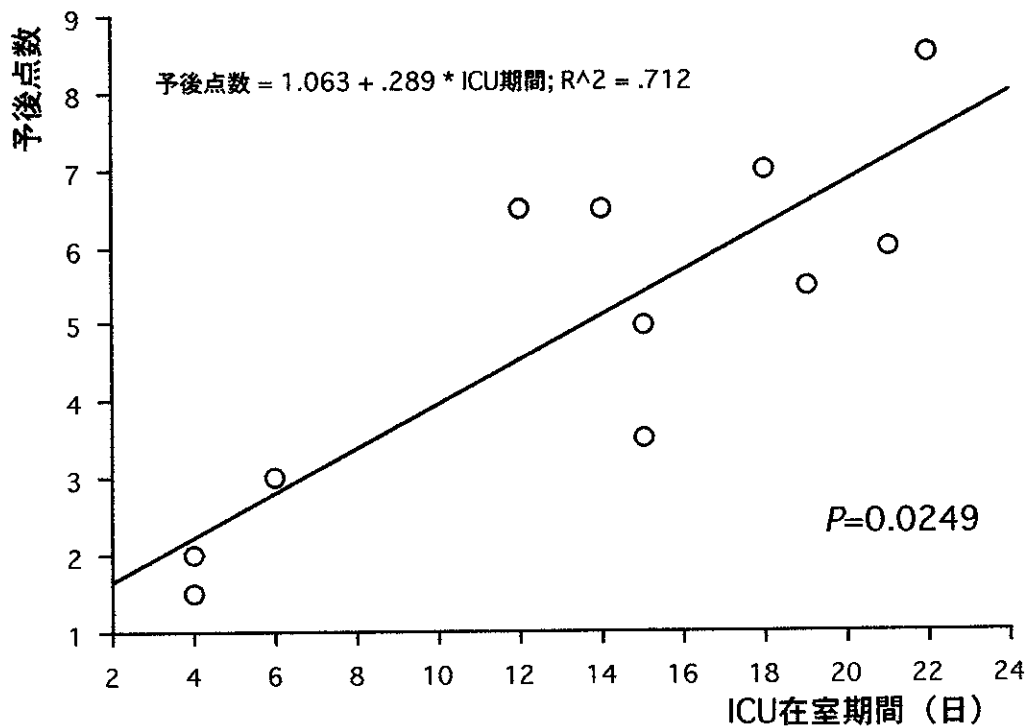


図3. 予後点数とICU在室期間の関係

表4. 各検討因子とICU在室期間の検討結果

検討因子	平均値	Pvalue
年齢	44 (28-69)	NS
BE (mEq/l)	-6.7 (-22.2-2.3)	$P=0.0343$
Ht (%)	45.2 (21.2-57.9)	NS
BUN (mg/dl)	33.2 (15-76)	NS
Cr (mg/dl)	2.51 (0.67-4.80)	NS
Ca (mg/dl)	6.4 (4.4-9.0)	NS
FBS (mg/dl)	252 (125-920)	NS
LDH (IU/l)	1989 (461-4776)	NS
TP (g/dl)	6.1 (4.7-9.1)	NS
PT (INR)	1.3 (0.97-1.9)	NS
Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	16.1 (3.6-38.2)	NS

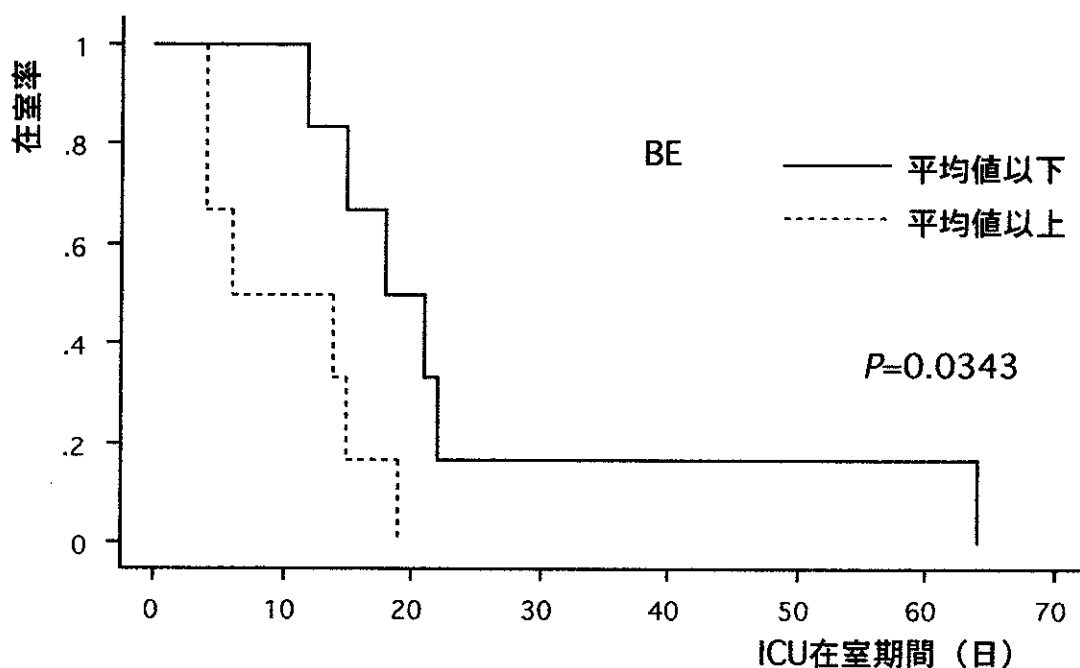


図4. 入院時のBEとICU在室率曲線

入院5日目の時点での予後点数と、ICU在室期間の相関については有意な相関関係が認められた(図5) ( $P=0.0462$ )。

死亡症例は1例のみで、生存例とこの死亡例との間に明らかな差異を示す入院時の臨床所見はなかった。なお死亡例は発症からセンター入院まで4日を要していた。

## 考 察

施設の性格上、当センターでは発症から最初の受診施設となることは少なく、他院で診断された症例が対象となるが、それでも自験症例のほとんどは比較的早期に、しかもほぼ無治療に近い状態で転院となった症例であり、検討するに足るデータが得られていると考えている。また自験例は前医で治療困難とされた症例で、予後点数の平均は5.0点と高く、いわば超重症と考えられるが、生存率は91.7%で、現時点での当センターの治療戦略による救命率はきわめて良好であると考えている。

自験例の検討では、入院時の臨床徴候の有無についてはICU在室期間と有意な相関性は見い出せなかった。急性期のショック状態は、有効循環血液の血管外喪失により容易に惹起され、半数以上の症例に認められたが、嚴重なモニタリングと適切な輸液管理、あるいは輸血にてコントロール可能な場合が多かった。また入院時の呼吸困難はかならずしも肺病変の存在を示唆するものではなく、ショックによる意識障害や、大量の補液に起因する肺水腫などの2次的な要素が主なものであった。このあたりが臨床徴候の存在が、その後の経過に大きく関連しない理由と考えている。しかしながら、著者らの経験で

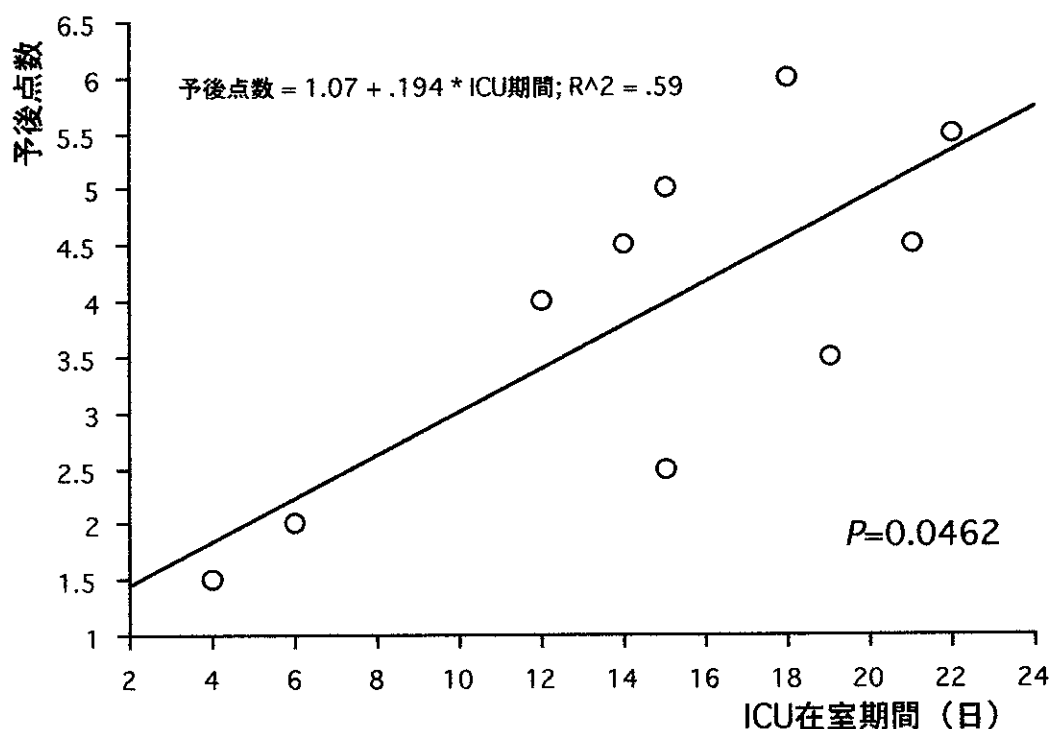


図5. 入院5日目の予後点数とICU在室期間の関係

は重症度判定基準における神経症状の基準を満たす症例はなく、発症早期に重篤な意識障害をきたす症例を、他の臨床徴候と同様に1点で表現するのはいささか問題があるように感じている。

各検査値ではBEが有意にICU在室期間と相関していたが、これは循環障害、呼吸障害、腎障害の程度を総合的に表現しているためと思われる。当センターの外傷における検討でも動脈血pHとその後の転帰とは有意に関連しており<sup>8)</sup>、最も重要なパラメーターの一つと位置づけている。他の多くの検査値が、その後の経過に大きく関与しないことは臨床徴候の有無と同様に必ずしも個々の検査値が肺炎そのものの重症度を表現していない可能性が考えられる。入院時の臨床徴候や臨床検査値の異常については、早期にみられる異常値が一般的な初期治療で是正可能なものか、肺炎に伴う多臓器不全を表現しているのか、慎重に見極めることが重要である。

今回の検討では入院時の予後点数の総点はその後の治療経過と良く相関し、早期に治療を選択するうえで有用と考えられ、先述したように個々のデータに十分な解析を加えたうえで、総合点は治療方針の決定に使用可能と考える。治療開始5日目の予後点数も同様にICU期間とは良く相関したが、治療開始後は治療方法の影響が大きく、輸血、血液浄化、透析、電解質投与、インスリン投与などで補正された結果が直接に病状を反映し得ないと考えられ、治療開始後の重症度判定はSIRSポイントやAPACHE-IIを併用し、総合的に評価するのが望ましい。しかしながら現在のところ、特殊治療離脱の適切な時期決定に苦慮しており、今後の課題と考えている。

重症急性肺炎と診断される症例の重症度には、実際にはきわめて広い幅があり、治療開始後の経過に

は大きな違いがあることを痛感している。現在はこれまでの報告<sup>7)</sup>を根拠に予後の cut off 値を予後点数 2 点と考え治療方法を選択し、良好な治療成績を得ているが、集中治療の進んだ今日、治療コストや患者の負担軽減のために cut off 値の再検討と、さらに各々の因子の見直しによって、予後点数における加算点数の細分化が必要と考えている。今回の結果をふまえて、各症例の重症度に見合った治療方法選択を目指し、新しい特殊治療選択基準の作成を目指したい。

#### 参 考 文 献

- 1) Gross V, Leser HG, Heinisch A et al. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 522-30.
- 2) 小川道雄, 別府 透, 江上 寛. 急性膵炎とサイトカイン-侵襲後になぜ臓器不全が発生しやすいのか-. *消化器外科* 1996; 19: 1213-37.
- 3) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人ほか. CHDF の原理と施行方法 1 : なぜ持続的血液浄化法なのか, なぜ CHDF なのか. *集中治療* 1990; 81213-20.
- 4) Tateda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 394-8.
- 5) 水本龍二, 大藤正雄, 高田忠敬ほか. 急性膵炎の診断基準. 重症度判定基準の再検討に関する小委員会中間報告, 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班報告書. 1996; 23.
- 6) 松野正紀. 重症急性膵炎の治療指針. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 (班長: 松野正紀) 平成 7 年度報告書. 1996; 27-35.
- 7) 日高直昭, 伊佐地秀司, 河原田嘉文. 重症急性膵炎の治療法と予後の変遷. *日腹救誌* 1993; 13: 637-51.
- 8) 森村尚人, 杉山 貢, 安瀬正紀. 外傷性ショック: 初期スコアリングと予後. *日本ショック学会雑誌* 1997; 12: 18-21.

## 急性膵炎の重症度のスコア化と予後の検討

研究報告者 早川 哲夫

名古屋大学第二内科

共同研究者 成瀬 達 北川 元二 石黒 洋

中江 康之 関 泰長 洪 繁

吉川 俊之 水野 伸匡 森 雅也

中島 守夫 鈴木 厚山 本 明子

汪 幼学 近藤 孝晴

**要旨：**重症急性膵炎の予後診断における厚生省の重症度判定基準のスコア化の有用性を検討するために、多施設の急性膵炎の症例調査を行い、特に生命予後の観点から、厚生省の重症度判定基準と Ranson の判定基準と APACHE-II スコアの予後診断能を対比検討した。厚生省の判定基準の臨床徴候は各 2 点、血液検査項目の①の項目を各 2 点、②の項目を各 1 点、CT のグレードⅣ・Ⅴを各 1 点としてスコア化した。臨床徴候の陽性項目数、血液検査のスコアは死亡例と生存例で有意差がみられたが、CT グレードに差はなかった。厚生省のスコア、Ranson スコア、APACHE-II スコアはいずれも死亡例が生存例より有意に高値であった。予後診断能を ROC 曲線から解析すると、厚生省の基準と APACHE-II スコアは同等であったが、Ranson スコアは生存例の陽性率が高く、特異性が劣っていた。

### 目 的

重症急性膵炎の予後の改善には重症化を早期に予測し、適切な治療を行うことが肝要であるので、早期に重症化を予知できる重症化マーカーあるいは重症度の判定基準が必要である。現在、わが国では厚生省の重症度判定基準(1990年)<sup>1)</sup>が広く用いられ、その有用性が評価されている。しかし、一方で改善すべき点も指摘されている。

今回、多施設における急性膵炎の症例調査を行い、特に生命予後の観点から、厚生省の重症度判定基準をスコア化することにより、欧米で一般に用いられている Ranson の判定基準と Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) スコアの予後診断能を対比し、厚生省の判定基準のスコア化の有用性と問題点について検討した。

### 対象と方法

1982年から1997年までに当科および関連施設で経験した重症急性膵炎204例と中等症の死亡例2例を加えた206例を対象とした。厚生省の判定基準のスコア化は厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会(小川道雄班長)により提唱された急性膵炎重症度スコア<sup>2)</sup>に準じて、厚生省の判定基準の臨床徴候は各 2 点、血液検査項目の①の項目を各 2 点、②の項目を各 1 点、CT のグレードⅣ・Ⅴを各 1 点として行った。

厚生省のスコアと Ranson スコアおよび APACHE-II スコアを比較し、その予後診断能について検討した。

## 結 果

死亡例は急性膵炎全体では950例中58例（6%）であり、重症度別では軽症528例中0例（0%）、中等症218例中2例（1%）、重症204例中56例（27%）であった。死因と死亡時期について検討すると（表1）、3日以内の早期死亡はショックが、15日以降ではMOF、敗血症の頻度が高かった。また3日以内の死亡例は特異性が17例中13例（76%）を占め、70歳以上が11例（65%）と高齢者の頻度が高く、平均年齢も73歳と4日め以降の死亡例の平均年齢より有意に高齢であった。

重症膵炎の発症後48時間以内の血液検査成績の平均値を生存例と死亡例で比較した（表2）。有意差を認めた検査項目は Base Excess (BE), BUN, クレアチニンであった。

重症204例と中等症の死亡例2例を加えた206例を対象に予後判定における各診断基準の有用性につ

表1. 重症膵炎の検査成績（発症48時間以内）と予後

	死亡例	生存例
年齢（歳）	65±18*	55±17
BE (mEq/l)	-7.4±9.0*	-2.4±4.4
ヘマトクリット (%)	42.9±7.8	42.5±9.0
BUN (mg/dl)	34.5±20.6*	23.4±15.4
クレアチニン (mg/dl)	2.4±1.7*	1.4±1.4
Ca (mg/dl)	8.0±1.4	7.9±1.1
FBS (mg/dl)	210±118	185±93
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	83.9±42.8	79.2±20.6
LDH (IU/l)	1041±1135	831±743
TP (g/dl)	6.3±1.3	6.5±1.0
PT (秒)	13.9±2.7	12.0±2.1
血小板 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.8±12.6	19.9±9.5
CRP (mg/dl)	9.0±9.3	10.0±9.5
T.Bil (mg/dl)	2.7±2.9	2.3±2.3
GOT (IU/l)	229±489	290±598

表2. 重症膵炎の死因

	～3日	4～14日	15日～
ショック・心不全	11 (65%)	2 (18%)	2 (7%)
出血・DIC	2 (12%)	3 (27%)	4 (13%)
呼吸不全	2 (12%)	1 (9%)	2 (7%)
腎不全	1 (6%)	3 (27%)	2 (7%)
敗血症	0 (0%)	0 (0%)	8 (27%)
MOF	1 (6%)	2 (18%)	12 (60%)
	17 (29%)	11 (19%)	30 (52%)
平均年齢（歳）	73±14	57±23	63±17

いて検討した。厚生省の判定基準によるスコアの分布を死亡例と生存例に分けて検討した(図1)。発症48時間以内の総スコアの平均値は死亡例 $8.8 \pm 3.7$ 、生存例 $4.4 \pm 2.5$ と死亡例で有意に高値であった。スコアを臨床徴候、血液検査成績、CTによる画像診断に分けて検討すると、臨床徴候の陽性項目数は死亡例 $1.7 \pm 1.0$ 、生存例 $0.4 \pm 0.7$ 、血液検査成績のスコアは死亡例 $5.0 \pm 2.9$ 、生存例 $3.1 \pm 2.0$ といずれも死亡例で有意に高値であった。一方、CTグレードは死亡例 $3.4 \pm 1.2$ 、生存例 $3.4 \pm 1.1$ と有意差は認めなかった。

Ranson スコア, APACHE-II スコアを発症48時間以内の時点で判定し, 死亡例と生存例で比較検討した(図2)。Ranson 基準による陽性項目数は死亡例 $3.8 \pm 1.4$ 、生存例 $2.9 \pm 1.4$ 、APACHE-II スコアは死亡例 $15.6 \pm 4.6$ 、生存例 $9.2 \pm 4.4$ と両判定基準ともにスコアの合計は死亡例が生存例より有意に高値であった。

それぞれの診断基準によるスコアの生死に対するカットオフ値を決め, 予後判定に関する診断能を検討した。厚生省のスコアの各因子, APACHE-II スコア, Ranson スコアについて, それぞれのカットオフポイントで縦軸に死亡例の陽性率, 横軸に生存例の陽性率をプロットして, Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を求めた。ROC 曲線の解析結果から厚生省のスコアのうち CT グレードを除いても, 診断能は変わりなかった(図3)。また, 厚生省のスコアに年齢のスコア(70歳以上を1点)を加えても診断能は変わらなかった(図3)。厚生省のスコア, Ranson スコア, APACHE-II スコアを比較すると, 厚生省のスコアと APACHE-II スコアはほぼ同等の診断能を有していたが, Ranson スコアは診断能が劣っていた(図4)。

## 考 察

厚生省の判定基準に含まれる判定項目は臨床徴候, 血液検査, CT 検査の3つの項目を組み合わせた

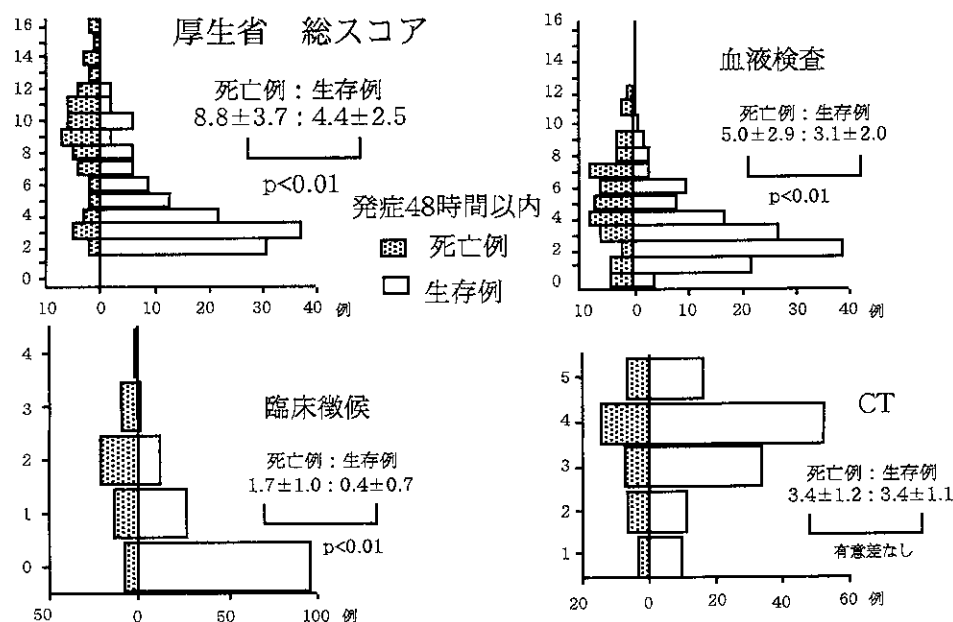


図1. 重症肺炎における厚生省スコアの分布—死亡例と生存例との比較—  
(重症急性肺炎206例中, 判定項目の欠損が3項目以下の180例を対象)



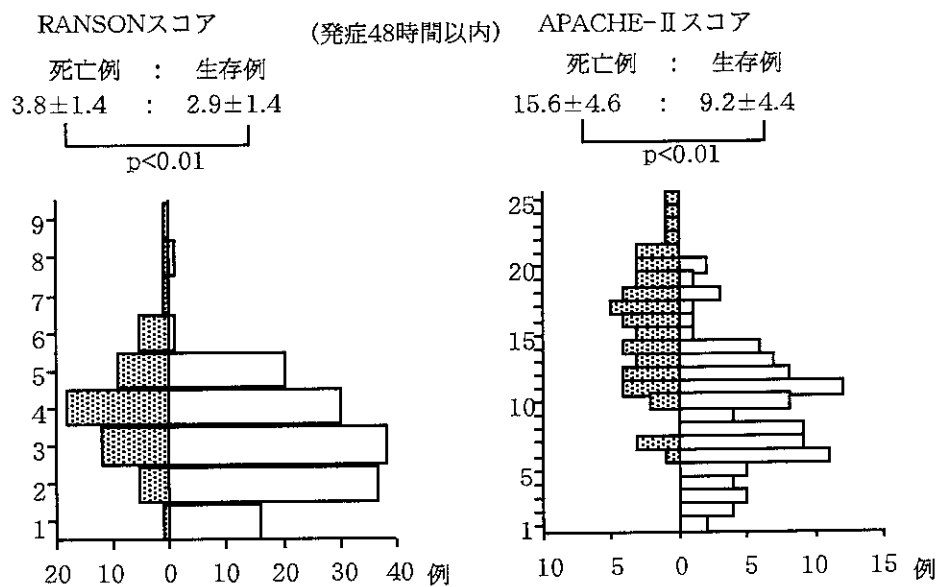


図 2 . 重症膵炎における RANSON スコアと APACHE-II スコアの分布  
 —死亡例と生存例との比較—

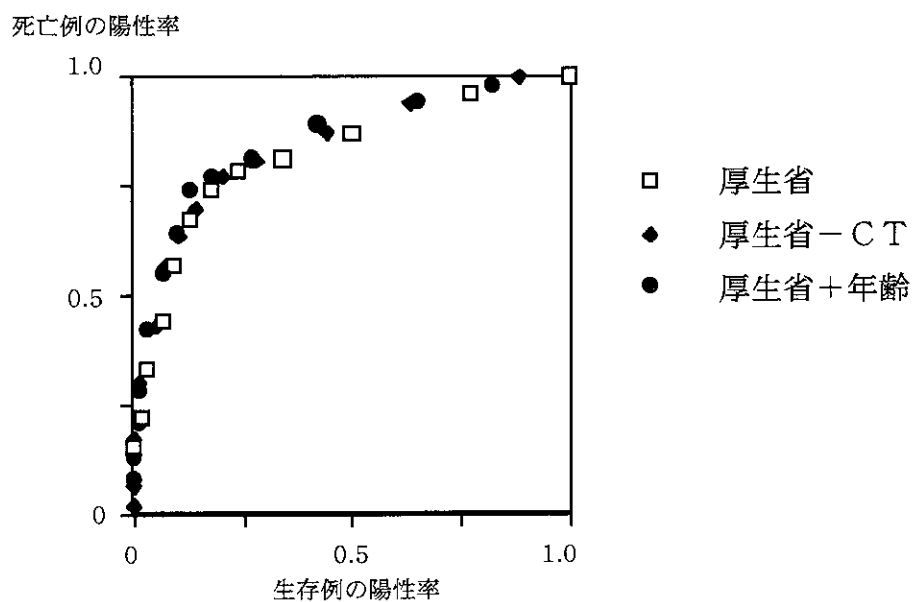


図 3 . 厚生省のスコアによる重症膵炎の予後診断—ROC curve による解析—

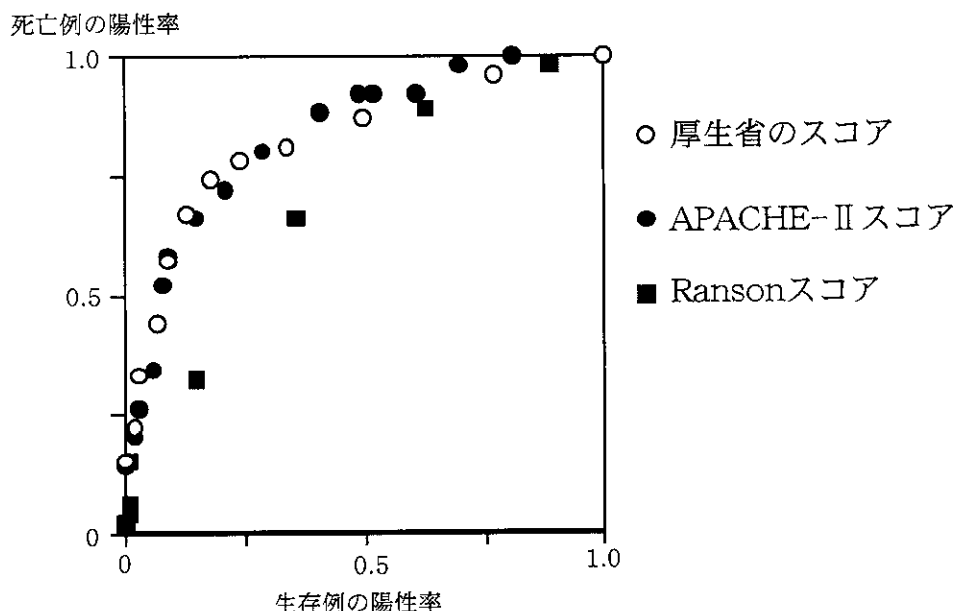


図4. 厚生省, Ranson, APACHE-IIによる重症膵炎の予後診断  
—ROC curveによる解析—

ものであるが、その内容は一般臨床で通常行われている検査が中心で、判定方法も Ranson スコアや APACHE-II スコアに比べて簡単である。Ranson スコアや APACHE-II スコアはすでに陽性項目数をスコア化する試みがなされており、スコア点数が高いほど合併症の頻度や死亡率が高いことが報告されている。そこで今回は厚生省の判定基準についても、これをスコア化し、予後判定能を他の2つの診断基準と比較検討した。すでに日高ら<sup>3)</sup>、小川ら<sup>2)</sup>は厚生省の判定基準を独自のスコア化を行い、その有用性を報告している。特に今回は重症度スコアによる予後判定能を厚生省の判定基準、Ranson スコア、APACHE-II スコアの3つで比較したところ、厚生省の判定基準によるスコアは APACHE-II スコアにほぼ匹敵していたが、Ranson スコアは他の2つの判定基準に比し、生存例でも高い点数をとる症例が多く、特異性が劣っていた。従って、3つの診断基準の中で判定方法が最も簡単な厚生省に基準に従って重症度のスコア化を行うことが、臨床上有用であると考えられる。

今回の検討では CT 所見からは予後判定が困難であった。また厚生省の基準から CT スコアを除外しても予後診断能は変わりなかったことから、急性膵炎発症48時間以内における予後診断には CT を入れる必要はないと考えられた。しかし、一方では CT は急性膵炎に伴う合併症の診断には有用であるので経過観察には必須の検査である。

年齢についての評価は Ranson 基準および APACHE-II には判定項目としてすでに含まれているが、厚生省の判定基準には含まれていない。今回の検討でも高齢者の重症急性膵炎は予後不良であり、70歳以上の重症急性膵炎の死亡率は47%であった。しかし厚生省のスコアに70歳以上を1点として加えても、死亡例の陽性率、生存例の陽性率ともに年齢の因子を加えない場合とほぼ同等であった。これは厚生省の判定基準の中に BUN、クレアチニン、BE などすでに高齢者の予備能を反映する項目が含まれているためと推定される。

## 結 語

膵炎の重症度判定基準として欧米で一般的に用いられている Ranson 基準と APACHE-II とわが国で用いられている厚生省の基準の有用性について比較検討した。現行の厚生省の判定基準をスコア化することにより APACHE-II スコアに匹敵する予後判定が可能であるので、判定方法がより簡単な厚生省に基準に従って重症度のスコア化を行うことが、臨床上有用であると考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) 山本正博. 重症急性膵炎全国実態調査. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長 齊藤洋一) 昭和62年度研究報告書. 1988; 39-50.
- 2) 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎重症度スコアの提唱. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班 難治性膵疾患分科会(分科会長 小川道雄) 平成8年度研究報告書. 1997; 13-8.
- 3) 日高直昭, 伊佐地秀司, 川原田嘉文. 重症急性膵炎の治療法と予後の変遷—その病態と治療, 10年の変遷を中心に—. 日腹救誌 1993; 13: 637-64.
- 4) 北川元二, 成瀬達, 石黒洋, 他. 急性膵炎の重症度のスコア化と予後の検討. 膵臓 1998; 13: 483-90.

## 急性膵炎の重症度に関わる因子の検討

研究報告者 遠藤重厚

岩手医科大学高次救急センター

共同研究者 井上義博

岩手医科大学高次救急センター

稲田捷也

岩手医科大学細菌学

**要旨：**13例の急性膵炎患者（軽症4例，中等症5例，重症4例）の血中エンドトキシン，TNF- $\alpha$ ，NOx，TGF- $\beta$ 1，MMP-1，TIMP-1，MMP-1/TIMP-1 complex，TIMP-1/MMP-1比，NMP，sFas値を測定し，重症度との関係について検討した。TNF- $\alpha$ ，NOx，MMP-1，NMP，sFas値は生存群に対して死亡群で有意に高値であった。TIMP-1値とMMP-1/TIMP-1 complex値は有意ではないが生存群に対して死亡群で高値となる傾向がみられた。一方，TGF- $\beta$ 1値とTIMP-1/MMP-1比は死亡群に対して生存群で有意に高値であった。TGF- $\beta$ 1値とNOx値およびMMP-1値間には負の相関がみられた。急性膵炎における病態形成にTGF- $\beta$ 1の関わり的重要性が示唆された。

### はじめに

我々はこれまで，multiple organ dysfunction syndrome (MODS) 発症においては，サイトカインなどにより多くの mediator が産生され，これらが直接的あるいは間接的に血管内皮障害を引き起こしていることを報告してきた<sup>1-7)</sup>。

MODSの原因としてショック，特に敗血症性ショックが強く関与していることはよく知られているが<sup>8)</sup>，急性膵炎が重症化するとMODSを合併し，その予後の不良なことも良く知られている。微小循環障害により，細胞障害，組織障害，さらには臓器障害が生じると言われている。これらの病態にサイトカインや nitric oxide (No) が強く関与していることもよく知られている<sup>2,4,9-15)</sup>。

個々の臓器の機能不全は，それを構成する細胞の機能不全であり，臓器不全の究極は，全細胞の不可逆的機能不全，すなわち全細胞の死 (apoptosis) を意味する。TNF- $\alpha$  が apoptosis を誘導することが報告されている<sup>16)</sup>。apoptosis を誘導する Fas antigen 産生に NO が関与しているとの報告もある<sup>17)</sup>。

我々も，これまで，MODS時には，NOの代謝産物である nitrite/nitrate (NOx) と sFas antigen が高値を示し，これらがMODSの病態形成に関わっている可能性について報告してきた<sup>18)</sup>。

Nuclear matrix protein (NMP) はアポトーシスを含むヒトの細胞が死ぬ時に放出される。このNMPアポトーシスに特異的ではないが，NMPを測定することは死細胞の数を定量化することが可能である<sup>19,20)</sup>。

今回，急性膵炎の重症度とこれらの因子との関わりについて検討した。

### 対象および方法

対象は急性膵炎臨床診断基準を満たし，重症度は急性膵炎重症度判定基準により分類した（厚生省特